

Η επίδραση του σεμινώματος στην ποιότητα του σπέρματος

Δ. Πανίδης, Δ. Ρούσσοι, Η. Βαϊνάς, Κ. Παζαϊτού, Κ. Πιστεύου, Κ. Στεργιόπουλος, Μ. Μαμόπουλος

Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Περίληψη: Μολονότι ανδρική υπογονιμότητα έχει περιγραφεί σε μια ποικιλία κακοήθων όγκων, τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αναφέρονται στην ποιότητα του σπέρματος ανδρών με σεμίνωμα του όρχι είναι πολύ περιορισμένα. Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε με σκοπό την εκτίμηση της επίδρασης του σεμινώματος στην ποιότητα του σπέρματος και ιδιαίτερα στις τρεις κύριες παραμέτρους του. Μελετήθηκαν δείγματα σπέρματος από 12 άνδρες, ηλικίας 24-38 ετών, με σεμίνωμα του όρχι, πριν οι ασθενείς υποβληθούν σε ορχεκτομή και σε προληπτική ακτινοθεραπεία των παρασαορτικών και των

συστοιχών με τον εξαιρεθέντα όρχι λαγόνιων λεμφαδένων. Ελέγχθηκε επίσης η ποιότητα του σπέρματος σε 60 γόνιμους άνδρες, ηλικίας 24-44 ετών. Τα αποτελέσματα ενισχύουν την άποψη ότι το σεμίνωμα του όρχι ασκεί βλαπτική επίδραση στη σπερματογένεση και κατά συνέπεια και στις τρεις κύριες παραμέτρους του σπέρματος. Ο μηχανισμός όμως της βλαπτικής επίδρασης του σεμινώματος στη σπερματογένεση παραμένει ακόμη αδιευκρινιστός.

Ιπποκράτεια 1997, 1: 206-209.

Τα νεοπλάσματα των όρχεων προσβάλλουν τρεις στους 100.000 άνδρες κάθε χρόνο και αποτελούν τους συχνότερους κακοήθεις όγκους στους άνδρες ηλικίας 15-35 ετών. Η πρόγνωση των νεοπλασμάτων αυτών είναι καλή, εφόσον το ποσοστό επιβίωσης, που ήταν μόλις 10% στη δεκαετία του 1970, έφθασε το 90% στη δεκαετία του 1990. Η εντυπωσιακή αυτή αύξηση στο ποσοστό επιβίωσης προήλθε από το συνδυασμό των προηγμένων διαγνωστικών μεθόδων με τις δραστηκές φαρμακευτικές θεραπείες και τις τροποποιημένες χειρουργικές τεχνικές. Επιπλέον τα νεοπλάσματα των όρχεων, που προέρχονται συνήθως από τα κύτταρα του σπερματικού επιθηλίου, είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα και στην ακτινοθεραπεία και στα διάφορα χημειοθεραπευτικά φάρμακα¹.

Το σεμίνωμα του όρχι αποτελεί το συχνότερο όγκο των κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου (40%). Ακολουθούν, κατά σειρά συχνότητας, το τερατοκαρκίνωμα (25-30%), το εμβρυϊκό καρκίνωμα (20-25%), το τεράτωμα (5-10%) και το χοριοκαρκίνωμα (1%). Όταν ληφθούν υπόψη οι συνδυασμένες ιστολογικές εικόνες ως ξεχωριστές οντότητες, τότε η σειρά συχνότητας είναι:

το σεμίνωμα (30%), το εμβρυϊκό καρκίνωμα (30%), το τερατοκαρκίνωμα (25%), οι μικτές μορφές (15%), το τεράτωμα (10%) και το χοριοκαρκίνωμα (1%)².

Ανδρική υπογονιμότητα έχει περιγραφεί σε μια ποικιλία κακοήθων όγκων³⁻⁹. Τα βιβλιογραφικά όμως δεδομένα που αναφέρονται στην ποιότητα του σπέρματος ανδρών με σεμίνωμα του όρχι είναι πολύ περιορισμένα. Η μελέτη αυτή έγινε με σκοπό την εκτίμηση της επίδρασης του σεμινώματος στην ποιότητα του σπέρματος και ιδιαίτερα στις τρεις κύριες παραμέτρους του.

ΑΤΟΜΑ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν δείγματα σπέρματος από 12 άνδρες, ηλικίας 24-38 ετών, πριν να υποβληθούν σε ετερόπλευρη ορχεκτομή, λόγω σεμινώματος, και σε προληπτική ακτινοθεραπεία των παρασαορτικών και των συστοιχών με τον εξαιρεθέντα όρχι λαγόνιων λεμφαδένων, και από 60 γόνιμους άνδρες (οι γυναίκες τους βρίσκονταν στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης), ηλικίας 24-44 ετών. Κανένας άνδρας δεν είχε λάβει φάρμακο κατά τη διάρκεια του εξαμήνου που προηγήθηκε της μελέτης. Σε όλα τα άτομα έγινε προσεκτική κλινική εξέταση, που έδειξε πλήρη ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηρισμών του φύλου.

Κάθε άτομο υποβλήθηκε σε έλεγχο σπέρματος δύο φορές

με μεσοδιάστημα δύο έως οκτώ εβδομάδων. Οι τιμές των παραμέτρων του σπέρματος, που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, αντιπροσωπεύουν τις μέσες τιμές των δύο δειγμάτων σπέρματος. Η συλλογή του σπέρματος γίνονταν με αυνανισμό, σε γυάλινα αποστειρωμένα δοχεία, ύστερα από αποχή 3-7 ημερών. Αρχικά ελέγχονταν η ρευστοποίηση, το pH, η γλοιότητα και ο όγκος του σπέρματος. Η εκατοστιαία αναλογία των κινητών σπερματοζωαρίων ελέγχθηκε, την πρώτη ώρα ύστερα από την εκσπερμάτιση, σε θερμοκρασία δωματίου (25° C). Ο αριθμός σπερματοζωαρίων προσδιορίστηκε σε αναραίωτο δείγμα σπέρματος με την πλάκα μέτρησης του Makler^{10,11}. Η μορφολογία των σπερματοζωαρίων εκτιμήθηκε σε επιχρίσματα σπέρματος που χρωματίστηκαν κατά Παπανικολάου¹². Από κάθε επιχρίσμα σπέρματος ελέγχθηκαν 100 σπερματοζωάρια και όλα τα επιχρίσματα μελετήθηκαν από το ίδιο άτομο (ένας από τους συγγραφείς).

Η κατάταξη των μορφολογικών ανωμαλιών έγινε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας¹³.

Η κατανομή των τιμών εκτιμήθηκε με τον προσδιορισμό του δείκτη Kolmogorov-Smirnov. Για τη σύγκριση των παραμέτρων του σπέρματος των δύο ομάδων των ανδρών, εφόσον η κατανομή των τιμών ήταν ομαλή, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Student's-t, ενώ εφόσον η κατανομή δεν ήταν ομαλή, χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο όγκος και η ρευστοποίηση του σπέρματος, ο αριθμός των σπερματοζωαρίων ανά κυβικό εκατοστό, η εκατοστιαία αναλογία των κινητών σπερματοζωαρίων και η εκατοστιαία αναλογία των σπερματοζωαρίων με φυσιολογική μορφολογία (μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση, όρια τιμών) στους 12 άνδρες με σεμίνωμα του όρχι και στους 60 γόνιμους άνδρες φαίνονται στον πίνακα 1. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στον όγκο και στη ρευστοποίηση του σπέρματος ανάμεσα στις

Πίνακας 1. Τιμές των παραμέτρων του σπέρματος (μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση, όρια τιμών) στους άνδρες που μελετήθηκαν

Παράμετροι που μελετήθηκαν	Ασθενείς (n = 12)	Γόνιμοι άνδρες (n = 60)
1. Όγκος σπέρματος (ml)	4,1 ± 1,8 (1,4-5,5)	3,8 ± 1,8 (1,5-9,4)
2. Ρευστοποίηση (λεπτά)	16,0 ± 7,8 (5-28)	20,4 ± 8,0 (6-45)
3. Αριθμός σπερματοζωαρίων (10 ⁶ /ml)	23,8 ± 21,8 (0-52,2)	77,4 ± 27,7 (31,9-148,3)
4. Κινητά σπερματοζωάρια (%)	35,2 ± 22,8 (0-61)	60,6 ± 9,3 (39,8-78,4)
5. Φυσιολογικά σπερματοζωάρια (%)	22,0 ± 15,3 (0-47)	46,3 ± 7,0 (34-64)

δύο ομάδες των ανδρών. Αντίθετα ο αριθμός των σπερματοζωαρίων ανά κυβικό εκατοστό, η εκατοστιαία αναλογία των κινητών σπερματοζωαρίων και η εκατοστιαία αναλογία των σπερματοζωαρίων με φυσιολογική μορφολογία ήταν σημαντικά υψηλότερα (p < 0,001) στους γόνιμους άνδρες από ό,τι στους άνδρες με σεμίνωμα του όρχι.

Όταν οι άνδρες με σεμίνωμα του όρχι χωρίστηκαν σε ομάδες, ανάλογα με το βαθμό που επηρεάστηκε ο αριθμός των σπερματοζωαρίων (Πίν. 2), βρέθηκε ότι το 58,3% των ανδρών αυτών (7 άτομα) παρουσίαζαν παθολογικά χαμηλό αριθμό σπερματοζωαρίων ανά κυβικό εκατοστό (<20 × 10⁶/ml). Το ίδιο συνέβαινε και με τα κινητά σπερματοζωάρια, εφόσον το 50% των ανδρών με σεμίνωμα του όρχι (6 άτομα) παρουσίαζαν χαμηλή εκατοστιαία αναλογία κινητών σπερματοζωαρίων (Πίν. 3). Πολύ υψηλότερος ήταν ο αριθμός των ανδρών με χαμηλή εκατοστιαία αναλογία φυσιολογικών σπερματοζωαρίων. Έτσι το 83,4% των ανδρών με σεμίνωμα του όρχι (10 άτομα) παρουσίαζαν φυσιολογικά σπερματοζωάρια λιγότερα από το 40% και το 41,7% των ανδρών αυτών (5 άτομα) εμφάνιζαν βαριά τερατοσπερμία (Πίν. 4).

Πίνακας 2. Κατάταξη των 12 ανδρών με σεμίνωμα του όρχι ανάλογα με το βαθμό που επηρεάστηκε ο αριθμός των σπερματοζωαρίων

Αριθμός σπερματοζωαρίων (10 ⁶ /ml)	Αριθμός ασθενών (n)	Ποσοστό %
<5,0	3	25,0
5,1-10,0	1	8,3
10,1-20,0	3	25,0
>20	5	41,7

Πίνακας 3. Κατάταξη των 12 ανδρών με σεμίνωμα του όρχι ανάλογα με το βαθμό που επηρεάστηκε η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων

Κινητά σπερματοζωάρια (%)	Αριθμός ασθενών (n)	Ποσοστό %
<5,0	1	8,3
5,1-10,0	2	16,7
10,1-20,0	1	8,3
20,1-30,0	1	8,3
30,1-40,0	1	8,3
>40	6	50,0

Πίνακας 4. Κατάταξη των 12 ανδρών με σεμίνωμα του όρχι ανάλογα με το βαθμό προσβολής της μορφολογίας των σπερματοζωαρίων

Φυσιολογικά σπερματοζωάρια (%)	Αριθμός ατόμων (n)	Ποσοστό %
<20	5	41,7
20-40	5	41,7
>40	2	16,6

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μολονότι ο αριθμός των ανδρών με σεμίνωμα του όρχι ήταν σχετικά μικρός (η μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη), οι τιμές των τριών κύριων παραμέτρων του σπέρματος (αριθμός, κινητικότητα, μορφολογία σπερματοζωαρίων) στους άνδρες αυτούς βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερες ($p < 0,001$) από τις αντίστοιχες των γόνιμων ανδρών. Η παρατήρηση αυτή, που έγινε και από άλλους συγγραφείς³⁻⁸, ενισχύει την άποψη ότι τα νεοπλασμάτα του σπερματικού επιθηλίου του όρχι προκαλούν διαταραχές της σπερματογένεσης και κατά συνέπεια ανδρική υπογονιμότητα.

Ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης ήταν ότι το 58,3% των ανδρών με σεμίνωμα του όρχι παρουσίαζαν παθολογικά χαμηλό αριθμό σπερματοζωαρίων ανά κυβικό εκατοστό ($<20 \times 10^6/\text{ml}$, Πίν. 2), το 50% παθολογικά χαμηλή εκατοστιαία αναλογία κινητών σπερματοζωαρίων ($<40\%$, Πίν. 3), ενώ το 83,4% εμφάνιζε παθολογικά αυξημένο αριθμό σπερματοζωαρίων με μορφολογικές ανωμαλίες ($>40\%$, Πίν. 4). Το εύρημα αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η μορφολογία των σπερματοζωαρίων αποτελεί την πλέον ευαίσθητη κύρια παράμετρο του σπέρματος στη βλαπτική επίδραση του όγκου.

Η αιτιολογία ή ο μηχανισμός της βλαπτικής επίδρασης του σεμινώματος στη σπερματογένεση δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί. Έχει όμως αποδειχθεί ότι η διαταραχή της σπερματογένεσης είναι εντονότερη σε περιοχές κοντά στον όγκο και ηπιότερη σε περιοχές απομακρυσμένες από τον όγκο¹⁴. Έχει ακόμη αποδειχθεί ότι ο τύπος των κυττάρων από τα οποία προέρχεται ο όγκος και η ηλικία των ασθενών δεν παίζουν ρόλο στη διαταραχή της σπερματογένεσης, ενώ αντίθετα ο βαθμός κακοήθειας του όγκου αποτελεί τον κύριο βλαπτικό παράγοντα¹⁴.

Πιστικά φαινόμενα από τον όγκο στα σπερ-

ματικά σωληνάκια θα μπορούσαν να ευθύνονται για τη διαταραχή της σπερματογένεσης. Η άποψη όμως αυτή καταρρίπτεται από το γεγονός ότι δεν υπάρχουν διαφορές στο βαθμό διαταραχής της σπερματογένεσης ανάμεσα στους μικρούς και στους μεγάλους κακοήθεις όγκους και επιπλέον οι μεγάλοι καλοήθεις όγκοι δεν ασκούν βλαπτική επίδραση στη σπερματογένεση⁶. Η καχεξία εξάλλου, που παρατηρείται σε κακοήθεις όγκους, θα μπορούσε να συμβάλλει στη διαταραχή της σπερματογένεσης. Το ενδεχόμενο όμως αυτό θεωρείται απίθανο, γιατί δεν ερμηνεύει την εντονότερη διαταραχή της σπερματογένεσης σε περιοχές πλησίον του όγκου⁹.

Η διαταραχή της σπερματογένεσης σε άνδρες με καρκίνο του όρχι θα ήταν δυνατό να οφείλονταν σε κληρονομική ορχική διαταραχή που οδηγεί και σε προδιάθεση για νεοπλασμάτα του όρχι και σε διαταραχή της σπερματογένεσης. Η υπόθεση αυτή πρέπει να αποκλεισθεί, μια και οι μεταστατικοί κακοήθεις όγκοι στον όρχι προκαλούν διαταραχές της σπερματογένεσης⁹. Η α-φetoπρωτεΐνη (AFP) και η χοριονική γοναδοτροφίνη (hCG), που εκκρίνονται από ορισμένους κακοήθεις όγκους του όρχι, έχουν προταθεί ως υπεύθυνοι παράγοντες για την υπογονιμότητα των ασθενών με νεόπλασμα του όρχι. Η απουσία όμως θετικής συσχέτισης ανάμεσα στο βαθμό διαταραχής της σπερματογένεσης και στα επίπεδα των ουσιών αυτών, αλλά και το γεγονός της παραγωγής τους από ορισμένους μόνο τύπους νεοπλασμάτων καταρρίπτουν και αυτή την άποψη¹⁴. Η πρόκληση διαταραχής της σπερματογένεσης από χυμικούς παράγοντες, που εκλύονται ως απάντηση στην κακοήθη νόσο, θεωρείται και αυτή απίθανη από την ανεύρεση εντονότερης βλάβης της σπερματογένεσης πλησίον του όγκου⁹.

Η πιθανότερη άποψη για τη βλαπτική επίδραση των κακοήθων όγκων στη σπερματογένεση είναι η παραγωγή από τους όγκους αυτούς ουσιών που δρουν με αυτοκρινή ή παρακρινή τρόπο. Ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου και η ιντερλευκίνη I, για παράδειγμα, επηρεάζουν την έκκριση τεστοστερόνης από τα κύτταρα Leydig ενηλίκων ποντικών *in vitro*. Ο μηχανισμός της δράσης αυτών των ουσιών θα μπορούσε να προσφέρει μια λογική ερμηνεία για τη διαταραχή της σπερματογένεσης και τα χαρακτηριστικά της στις περιπτώσεις με κακοήθεις όγκους των όρχων¹⁵.

ABSTRACT

Panidis D, Roussos D, Vainas H, Pazaitou K, Pistevou K, Stergiopoulos K, Mamopoulos M. The effect of testicular seminoma in semen quality. Hippokratia 1997, 1: 206-209.

Clinical subfertility has been reported among men with a variety of malignancies most notably testicular carcinoma. The aim of this study was the evaluation of the effect of testicular seminoma in semen quality. For this aim, semen specimens from 12 men with seminoma and 60 fertile men were studied. Our results support the view that seminoma exerts a deleterious effect on semen quality. The cause of this effect, however, is not known.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Einhorn LH, Richie JP, Shipley WU.* Cancer of the testis. In: Practice on Oncology, Fourth Edition. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds) Lippincott Company, Philadelphia 1993: 1126.
2. *Mostofi FK.* Testicular tumors: Epidemiologic, etiologic and pathologic features. *Cancer* 1973, 32: 1186-90.
3. *Sanger WG, Armitage JO, Schmidt MA.* Feasibility of semen cryopreservation in patients with malignant disease. *JAMA* 1980, 244: 789-90.
4. *Thacil JV, Jewett MA, Rider WD.* The effect of cancer and cancer therapy on male fertility. *J Urol* 1980, 126: 141-5.
5. *Berthelsen JG, Skakkebaek NE.* Gonadal function in men with testis cancer. *Fertil Steril* 1983, 39: 68-72.
6. *Banth V, Schantelder M.* Fertility studies in malignancy (tumors of the testicle, malignant melanomas, cancer of the thyroid gland). *Andrologia* 1988, 20: 75-82.
7. *Fossa SD, Aass N, Molne K.* Is routine pre-treatment cryopreservation of semen worthwhile in the management of patients with testicular cancer? *Br J Urol* 1989, 64: 524-9.
8. *Berthelsen JG.* Sperm counts and sperm follicle-stimulating hormone levels before and after radiotherapy and chemotherapy in men with testicular germ cell cancer. *Fertil Steril* 1992, 41: 281-5.
9. *Ilo GT, Gardner H, Mostofi K, DeWolf WC, Loughlin KR, Morgentaler A.* The effect of testicular nongerminoma cell tumor on local spermatogenesis. *Fertil Steril* 1994, 62: 162-6.
10. *Makler A.* The improved ten-micrometer chamber for rapid sperm count and motility evaluation. *Fertil Steril* 1980, 33: 337-8.
11. *Panidis DK, Asseo PP, Papaloucas AC.* Semen parameters in 114 fertile men. *Europ J Obstet Gynec Reprod Biol* 1984, 16: 411-20.
12. *Panidis D, Brozos G, Margaritis B, Vlassis G, Makedos G, Papaloucas A.* The contribution of sperm morphology to the diagnostic approach of varicocele. *Acta Endocrinol (Suppl.)* 1984, 265: 20-1.
13. *World Health Organization.* Laboratory manual for examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 2nd ed. Cambridge: The Press Syndicate of the University of Cambridge, 1987.
14. *Ho GT, Gardner H, De Wolf WC, Loughlin KR, Morgentaler A.* Influence of testicular carcinoma on ipsilateral spermatogenesis. *J Urol* 1992, 148: 821-5.
15. *Warren DW, Pasupuleti V, Lu Y, Platler RW, Horton R.* Tumor necrosis factor and interleukin-1 stimulate testosterone secretion in adult male rat Leydig cell in vitro. *J Androl* 1990, 11: 353-5.

Αλληλογραφία:

Δ. Πανίδης, Μητροπόλεως 119
546 22 - Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

D. Panidis, 119, Mitropoleos Str.
546 22 - Thessaloniki-Greece